

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/68641 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/04,  
A61K 31/506, A61P 31/12, C07D 401/14, 405/14, 413/14,  
417/04, 417/14, 491/08, 491/10, 498/04, 498/08, 498/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02443

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. März 2001 (05.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 13 126.3 17. März 2000 (17.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOLDMANN,  
Siegfried [DE/DE]; Am Osterholz 91, 42327 Wuppertal  
(DE). STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstr. 20,  
42781 Haan (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE];

Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE). SCHLEM-  
MER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113  
Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Dam-  
aschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). PAESSENS,  
Arnold [DE/DE]; Stresemannstr. 51, 42781 Haan (DE).  
GRAEF, Erwin [DE/DE]; Konrad-Adenauer-Str. 35,  
42553 Velbert (DE). WEBER, Olaf [DE/US]; Bayer  
Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516  
(US). DERES, Karl [DE/DE]; Am Kurgarten 45, 53489  
Sinzig (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 6-AMINOALKYL-DIHYDROPYRIMIDINES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS AGAINST VIRAL  
DISEASES

(54) Bezeichnung: 6-AMINOALKYL-DIHYDROPYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL GEGEN  
VIRALE ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: Novel dihydropyrimidines or the isomeric form thereof, wherein R<sup>1</sup> = pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl or oxazolyl,  
wherein said radicals can be substituted up to three times by halogen and/or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryl or 5-10 membered het-  
eroaryl, wherein said aryl or heteroaryl radicals can be respectively substituted by one to three substituents from the group of  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxycarbonyl, halogen, nitro, polyfluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, R<sup>3</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-alkyl, wherein one to two carbon atoms  
can be substituted in the chain thereof by oxygen or sulphur and/or the C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-alkyl radical can be substituted by one to three  
substituents from the group of hydroxy, cyano, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryl, 5-10 membered heteroaryl, wherein  
C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryl and 5-10 membered heteroaryl can be substituted by one to three substituents from the group of hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy-  
carbonyl, halogen, halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl and X = C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylene which can be interrupted by oxygen and/or substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
aryl. The invention also relates to combinations of novel dihydropyrimidines and combinations thereof with other antiviral agents,  
suitable for combating HBV infections.

(57) Zusammenfassung: Neue Dihydropyrimidine (I), bzw. deren isomerer Form (Ia) worin R<sup>1</sup> Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazi-  
nyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, wobei diese Reste bis zu dreifach durch Halogen und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, R<sup>2</sup>  
C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei diese Aryl- bzw. Heteroarylreste jeweils durch ein bis drei Substituenten aus  
der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Halogen, Nitro, Polyfluor-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl substituiert sein können, R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl,  
in dessen Kette ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können und/oder der C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylrest  
durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, 5- bis 10-gliedriges  
Heteroaryl substituiert sein kann, wobei C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl ihrerseits durch ein bis drei Substituen-  
ten aus der Gruppe Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Halogen, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein  
können, und X C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen, das durch Sauerstoff unterbrochen und/oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und ihre Kom-  
binationen mit anderen antiviralen Mitteln eignen sich zur Bekämpfung von HBV-Infektionen.

WO 01/68641 A1



TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

6-AMINOALKYL-DIHYDROPPYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL GEGEN  
VIRALE ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-Aminoalkyl-dihydropyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur  
5 Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis-B-Virus-Infektionen. Die Erfindung betrifft auch Kombinationen dieser Dihydropyrimidine mit anderen antiviralen Mitteln und gegebenenfalls Immunmodulatoren sowie Arzneimittel enthaltend diese Kombinationen, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von HBV-Infektionen wie Hepatitis B.

10

Das Hepatitis-B-Virus gehört zur Familie der Hepadna-Viren. Es verursacht eine akute und/oder eine persistent-progrediente, chronische Erkrankung. Vielfältige andere klinische Manifestationen im Krankheitsbild werden durch das Hepatitis-B-Virus mit-  
verursacht – insbesondere chronische Leberentzündung, Leberzirrhose und hepato-  
15 zelluläres Karzinom. Weiterhin kann eine Koinfektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen.

20

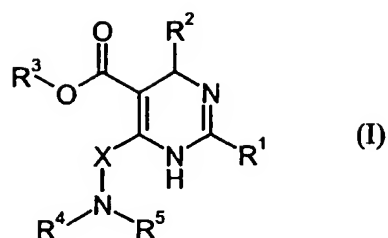
Die einzigen für die Behandlung chronischer Hepatitis zugelassenen Mittel sind Interferon und Lamivudin. Allerdings ist Interferon nur mäßig wirksam und hat uner-  
wünschte Nebenwirkungen; Lamivudin ist zwar gut wirksam, aber unter Behandlung  
kommt es rasch zu einer Resistenzentwicklung, und nach Absetzen der Therapie  
erfolgt in den meisten Fällen ein Rebound-Effekt.

25

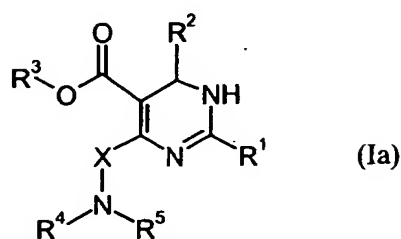
Aus der EP-PS 103 796 sind Dihydropyrimidine bekannt, denen eine den Kreislauf beeinflussende Wirkung zugeschrieben wird. Die WO 99/1438 betrifft Dihydro-  
pyrimidine, die sich für die Behandlung von cerebrovasculärer Ischämie und von  
Schmerz eignen sollen. Die WO 99/54312, 99/54326 und 99/54329 betreffen  
Dihydropyrimidine, die sich zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis eignen.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



bzw. deren isomerer Form



5

worin

$R^1$  Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, wobei diese Reste bis zu dreifach durch Halogen und/oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein können,

10

$R^2$   $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei diese Aryl- bzw. Heteroarylreste jeweils durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Halogen, Nitro, Polyfluor- $C_1$ - $C_4$ -alkyl substituiert sein können,

15

$R^3$   $C_1$ - $C_{14}$ -Alkyl, in dessen Kette ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können und/oder der  $C_1$ - $C_{14}$ -Alkylrest durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Cyano,  $NR^6R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann, wobei  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl ihrerseits durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Halogen, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkyl substituiert sein können,

20

worin

5 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl oder eine geradkettige, verzweigte oder cyclische, gesättigte oder ungesättigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Kohlenwasserstoffgruppe, die gegebenenfalls mit Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino substituiert ist, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden, der ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein und/oder ein bis zwei weitere Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel enthalten kann;

15 R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, das durch Halogen, Hydroxy, Aminocarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl und/oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein und dessen Kohlenstoffkette durch -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>- und/oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)N- unterbrochen sein kann, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, die ihrerseits jeweils durch Halogen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können,

20 R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, das durch Halogen, Hydroxy oder Phenyl substituiert sein und dessen Kohlenstoffkette durch -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>- und/oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)N- unterbrochen sein kann, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die ihrerseits durch 25 Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können,

mit der Maßgabe (1), daß R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl sind,

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder partiell ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit bis 10 Kohlenstoffatomen bilden, von dessen Kohlenstoff-Ringgliedern bis zu 3 gleich oder verschieden durch -O-, -NR<sup>8</sup>-, -S- ersetzt sein können,

5 wobei im Falle eines monocyclischen Rings dieser mindestens einen Substituenten enthält, der

sofern er an einem C- oder an einem N-Atom steht, aus der Reihe Hydroxy, Halogen, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

10 Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Mono- und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, wobei Aryl bzw. Aralkyl durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, und -CO-R<sup>y</sup> ausgewählt wird mit R<sup>y</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-

15 oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyloxy, ggf. Halogen-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl oder einen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, wobei dieser Heterocyclus durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

20 - und sofern der Substituent an einem S-Atom steht, aus einem oder zwei Sauerstoffatomen ausgewählt wird,

und wobei im Falle eines bicyclischen Ringsystems die Verknüpfung über das gleiche Kohlenstoffatom (spiro), über zwei direkt benachbarte Kohlenstoffatome (anneliert) oder über zwei nicht benachbarte Kohlenstoffatome (überbrückt) erfolgen kann und der Bicyclus gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der oben angegebenen Reihe trägt,

25 R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, die jeweils durch Hydroxy und/oder Phenyl substituiert sein können,

30

oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet, wobei die Aryl- und Heteroarylreste jeweils durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

5

X C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen, das durch Sauerstoff unterbrochen und/oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

mit der Maßgabe (2), daß X nicht -CH<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>- bedeutet mit

Y = O, S oder NR',

10

z = eine ganze Zahl von 2 bis 4,

R' = Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

bedeuten,

15

und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen (I) bzw. (Ia) sind solche, worin

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder partiell ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit bis 10 Kohlenstoffatomen bilden, von dessen Kohlenstoff-Ringgliedern bis zu 3 gleich oder verschieden durch -O-, -NR<sup>8</sup>-, -S- ersetzt sein können, wobei im Falle eines monocyclischen Rings dieser mindestens einen Substituenten enthält, der

20

sofern er an einem C-Atom steht, aus der Reihe

Hydroxy, Halogen, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Mono- und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylamino ausgewählt wird,

25

30

und sofern der Substituent an einem N-Atom steht, aus der Reihe

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder einen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, wobei Aryl, Aralkyl bzw. der Heterocyclus durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, und -  
5 CO-R<sup>y</sup> ausgewählt wird

mit R<sup>y</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyloxy, ggf. Halogen-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl oder einen 5- bis 10-  
10 gliedrigen Heterocyclus, wobei dieser Heterocyclus durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

und sofern der Substituent an einem S-Atom steht, aus einem oder zwei Sauerstoffatomen ausgewählt wird,

15 wobei im Falle eines bicyclischen Ringsystems die Verknüpfung über das gleiche Kohlenstoffatom (spiro), über zwei direkt benachbarte Kohlenstoffatome (anneliert) oder über zwei nicht benachbarte Kohlenstoffatome (überbrückt) erfolgen kann und der Bicyclus gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder  
20 verschiedene Substituenten aus der oben angegebenen Reihe trägt,

und wobei die obigen Maßgaben (1) und (2) gelten.

25 Acyl sowie der Acylteil von Acyloxy bedeuten im Rahmen der Erfindung einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Acetyl und Propionyl.

30 Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen.



Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, vorzugsweise Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

5 Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 5, vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Ethenyl, Propenyl, Allyl, n-Pentenyl und n-Hexenyl.

10 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methoxy, Ethoxy und Propoxy.

15 Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl.

20 Ein linearer, verzweigter oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest enthält im allgemeinen 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 10 und insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffatome und schließt beispielsweise die oben beschriebenen Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste, ein.

Aryl sowie der Arylteil von Aryloxy bedeuten im allgemeinen einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl und Naphthyl.

25 Aralkyl steht im Rahmen der Erfindung für Aralkyl mit vorzugsweise 6 bis 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil linear oder verzweigt sein kann. Bevorzugte Aralkylreste sind Benzyl und Phenethyl.

Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für 5- bis 7-gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. Bevorzugte Beispiele umfassen Furyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1.2.3- und 1.2.4-Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl.

5- bis 10-gliedriger Heterocylus steht im Rahmen der Erfindung für vorzugsweise über ein Stickstoffatom gebundene 5- bis 10-gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff. Bevorzugte Beispiele umfassen beispielsweise Morpholin, Piperidin und Tetrahydrofuran.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren und deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in an sich bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen die Isomeren der Formeln (I) und (I a) sowie deren Mischungen ein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze anorganischer oder organischer Säuren sein. Bevorzugt werden Salze anorganischer Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze organischer Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können auch Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze sowie Ammoniumsalze, die von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin abgeleitet sind.

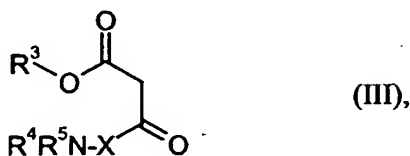
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man

[A] Aldehyde der Formel



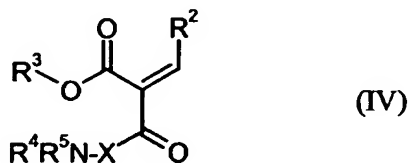
worin  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst mit  $\beta$ -Ketoestern der Formel



worin  $R^3$  bis  $R^5$  und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz gegebenenfalls in Gegenwart inerter organischer Lösemittel in Verbindungen der Formel



überführt und diese dann mit Amidinen der Formel



5

worin  $\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

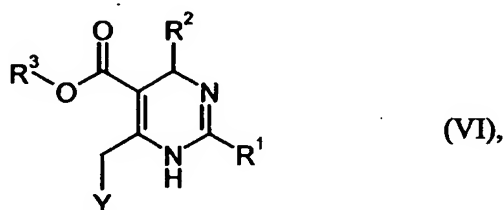
oder deren Salzen (wie z.B. Hydrochloriden oder Acetaten) mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz gegebenenfalls in Gegenwart inerter organischer Lösemittel umgesetzt oder

10

[B] Verbindungen der Formel (III) in einem einstufigen Verfahren mit Aldehyden (II) und Amidinen (V) oder deren Salzen (wie z.B. Hydrochloriden oder Acetaten) mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz gegebenenfalls in Gegenwart inerter organischer Lösemittel umgesetzt oder

15

[C] sofern X in Formel (I) für eine Methylengruppe steht, Verbindungen der Formel



20

worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

Y für eine nukleophil austauschbare Gruppe wie Chlorid, Bromid, Iodid, Mesylat oder Tosylat steht,

25

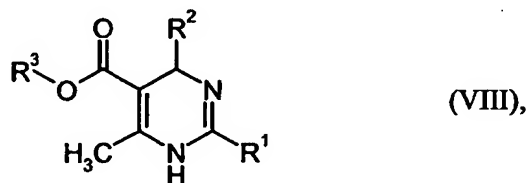
mit Verbindungen der Formel



5        worin  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

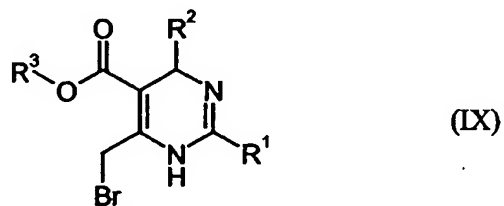
mit oder ohne Zusatz einer Hilfsbase gegebenenfalls in inerten Lösemitteln umgesetzt.

10       Die Verbindungen (VI) können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel



15       worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

mit einem Bromierungsmittel, wie z.B. N-Bromsuccinimid, vorzugsweise in Gegenwart inerter Lösemittel in Verbindungen der Formel

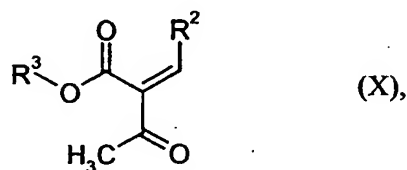


20

überführt.

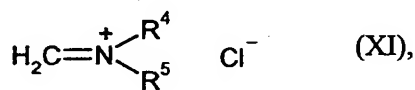
Diese können dann direkt oder nach weiterer, literaturüblicher Transformation der nukleophil austauschbaren Gruppe mit Verbindungen (VII) umgesetzt werden.

- 5 [D] Sofern X in Formel (I) für eine Ethylengruppe steht, kann man auch Verbindungen der Formel



- 10 worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

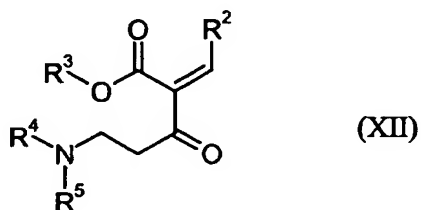
mit Immoniumsalzen der Formel



- 15 worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

mit oder ohne Zusatz einer Hilfsbase gegebenenfalls in inerten Lösemitteln in Verbindungen der Formel

20

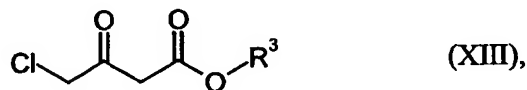


überführen und diese dann mit Amidinen (V) oder deren Salzen (wie z.B. Hydrochloriden oder Acetaten) mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz gegebenenfalls in Gegenwart inerte organischer Lösemittel umsetzen.

- 5 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Aldehyde (II) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden [vgl. T.D. Harris und G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 146 (1979); DE-OS 2 165 260 und 2 401 665,; Mijano et al., Chem. Abstr. 59, 13 929 c (1963); E. Adler und H.-D. Becker, Chem. Scand. 15, 849 (1961); E.P. Papadopoulos, M. Mardin und Ch. Issidoridis, J. Org. Chem. Soc. 78, 2543 (1956)].

- 10 Die als Ausgangsstoffe verwendeten  $\beta$ -Ketocarbonsäureester (III) sind teilweise bekannt oder können analog literaturbekannten Methoden hergestellt werden [z. B. D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl), Bd. VII/4, 230 ff (1968); Y. Oikawa, K. Sugano und O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)].

- 20 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), worin X für eine Methylengruppe steht, können die entsprechenden  $\beta$ -Ketocarbonsäureester (III) auch durch Umsetzung von Chloracetessigestern der Formel



- 25 worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
mit Verbindungen der Formel (VII) erhalten werden.

- 30 Die Verbindungen (V) sind teilweise bekannt oder können wie in WO-A-99/54326 und WO-A-99/54329 beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen (VIII) und (X) können entsprechend der Verfahrensvarianten [A] oder [B], wie in WO-A-99/54326 beschrieben, hergestellt werden.

5 Die Verbindungen (VII) und (XI) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Für alle Verfahrensvarianten A, B, C, D und E kommen als Lösemittel alle inerten organischen Lösemittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ether wie Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glykolmonomethylether, Glykoldimethylether, Carbonsäuren wie Eisessig, oder 10 Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

15 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man unter Normaldruck.

20 Die Umsetzung kann mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz durchgeführt werden; es empfiehlt sich jedoch, die Umsetzung in Gegenwart von schwächeren Säuren, wie z.B. Essigsäure oder Ameisensäure, durchzuführen.

25 Verbindungen der Formel (IX) sind neu; die Erfindung betrifft deshalb auch Verbindungen der Formel (IX).

Als Indikationsgebiete für die erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise genannt werden:

30



Die Behandlung von akuten und chronischen Virusinfektionen, die zu einer infektiösen Hepatitis führen können, beispielsweise die Infektionen mit Hepatitis-B-Viren. Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von chronischen Hepatitis-B-Infektionen und die Behandlung von akuten und chronischen Hepatitis-B-Virusinfektionen.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft Kombinationen von A) mindestens eines der oben definierten Dihydropyrimidine (ohne Berücksichtigung der Maßgaben (1) und (2)), B) mindestens eines von A verschiedenen anderen antiviralen Mittels.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Kombinationen A) obigen Dihydropyrimidinen (ohne Berücksichtigung der Maßgaben (1) und (2)), B) HBV-Polymerase-Inhibitoren und gegebenenfalls C) Immunmodulatoren.

Bevorzugte Immunmodulatoren C) umfassen beispielsweise sämtliche Interferone wie  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Interferone, insbesondere auch  $\alpha$ -2a- und  $\alpha$ -2b-Interferone, Interleukine wie Interleukin-2, Polypeptide wie Thymosin- $\alpha$ -1 und Thymoctonan, Imidazochinolin-derivate wie <sup>®</sup>Levamisole, Immunglobuline und therapeutische Vaccine.

Die Erfindung betrifft also auch diese Kombinationen zur Behandlung und Prophylaxe von HBV-Infektionen sowie ihre Verwendung zur Behandlung HBV-induzierter Erkrankungen.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen bietet bei der Behandlung HBV-induzierter Erkrankungen wertvolle Vorteile im Vergleich zur Monotherapie mit den Einzelverbindungen, nämlich hauptsächlich eine synergistische antivirale Wirksamkeit, aber auch eine gute Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Kombinationen im Bereich der Toxizität, bei der 50 % der Zellen überleben („Tox-50“) - im Vergleich zur Tox-50 der Einzelkomponenten.

Als HBV-Polymerase-Inhibitoren B im Sinne der Erfindung werden solche Stoffe bezeichnet, die im nachfolgend beschriebenen endogenen Polymerase-Assay, das von Ph. A. Furman et al. in *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 36 (No. 12), 2688 (1992) publiziert worden ist, zu einer Hemmung der Bildung eines HBV-DNA-Doppelstranges derart führen, dass sich maximal 50 % der Aktivität des Nullwerts ergeben:

HBV-Virionen aus Kulturüberständen bauen in vitro Nucleosid-5'-triphosphate in den Plusstrang der HBV-DNA ein. Unter Verwendung von Agarosegel-Elektrophorese wird der Einbau von [ $\alpha$ - $^{32}$ P]-Deoxynucleosid-5'-triphosphat in das virale 3.2-kb DNA-Produkt in An- und Abwesenheit einer Substanz mit potentiell HBV-Polymerase-hemmenden Eigenschaften beobachtet. HBV-Virionen werden aus dem Zellkultur-Überstand von HepG2.2.15-Zellen durch Fällung mit Polyethylenglykol gewonnen und aufkonzentriert. 1 Volumenteil geklärter Zellkulturüberstand wird mit 1/4 Volumenteil einer wässrigen Lösung enthaltend 50 Gew.-% Polyethylenglykol 8000 und 0.6 M Kochsalz gemischt. Die Virionen werden durch Zentrifugieren bei 2,500 x g/15 Minuten sedimentiert. Die Sedimente werden in 2 ml Puffer enthaltend 0.05 M Tris-HCl (pH 7.5) resuspendiert und gegen den gleichen Puffer enthaltend 100 mM Kaliumchlorid dialysiert. Die Proben können bei -80°C eingefroren werden. Jeder Reaktionsansatz (100  $\mu$ l) enthält mindestens  $10^5$  HBV-Virionen; 50 mM Tris-HCl (pH 7.5); 300mM Kaliumchlorid; 50mM Magnesiumchlorid; 0.1 % @Nonident P-40 (nichtionisches Detergens der Fa. Boehringer Mannheim); je 10  $\mu$ M dATP, dGTP und dTTP; 10  $\mu$ Ci [ $^{32}$ P]dCTP (3000 Ci/mmol; Endkonzentration 33 nM) und 1  $\mu$ M des potentiellen Polymerase-Inhibitors in seiner triphosphorylierten Form. Die Proben werden bei 37°C eine Stunde lang inkubiert, und dann wird die Reaktion durch Zugabe von 50 mM EDTA gestoppt. Eine 10 %-ige Gewichtsvolumen-SDS-Lösung (enthaltend 10 g SDS pro 90 ml Wasser) wird bis zu einer Endkonzentration von 1 Vol.-% (bezogen auf Gesamtvolumen) zugegeben, und Proteinase K wird bis zu einer Endkonzentration von 1 mg/ml zugegeben. Nach Inkubation bei 37°C für eine Stunde werden Proben mit demselben Volumen Phenol/Chloroform/Isoamylalkohol (Volumen-Verhältnis 25:24:1) extrahiert, und aus der wässrigen Phase wird

die DNA mit Ethanol gefällt. Das DNA-Pellet wird in 10 µl Gelpuffer (Lösung von 10.8 g Tris, 5.5 g Borsäure und 0.75 g EDTA in 1 Liter Wasser (= TBE-Puffer)) resuspendiert und durch Elektrophorese in einem Agarosegel getrennt. Das Gel wird entweder getrocknet oder die darin enthaltenen Nukleinsäuren mittels Southern-Transfertechnik auf eine Membran übertragen. Danach wird die Menge des gebildeten und markierten DNA-Doppelstranges im Verhältnis zur Negativkontrolle (= Endo-Pol-Reaktion ohne Substanz oder mit Kontrollsubstanz ohne Wirkung) bestimmt. Ein HBV-Polymerase-Inhibitor liegt dann vor, wenn maximal 50 % der Aktivität der Negativkontrolle vorliegen.

Bevorzugte HBV-Polymerase-Inhibitoren B) umfassen beispielsweise

3TC = Lamivudin =

4-Amino-1-[(2R-cis)-2-(hydroxymethyl)-1.3-oxathiolan-5-yl]-pyrimidin-2(1H)-on, vgl.

EP-PS 382 526 (= US-PS 5 047 407) und WO 91/11186 (= US-PS 5 204 466);

Adefovir Dipivoxil =

9-{2-[[Bis[(Pivaloyloxy)-methoxy]-phosphinyl]-methoxy]-ethyl}-adenin, vgl. EP-PS 481 214 (= US-PS 5 663 159 und 5 792 756), US-PS 4 724 233 und 4 808 716;

BMS 200 475 =

[1S-(1.α,3.α,4.β)]-2-Amino-1.9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylen-cyclopentyl]-6H-purin-6-on, vgl. EP-PS 481 754 (= US-PS 5 206 244 und 5 340 816), WO 98/09964 und 99/41275;

Abacavir =

(-)-(1S-cis)-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol, vgl. EP-PS 349 242 (= US-PS 5 049 671) und EP-PS 434 450 (= US-PS 5 034 394);

FTC =

(2R-cis)-4-Amino-5-fluor-1-[2-(hydroxymethyl)-1.3-oxathiolan-5-yl]-pyrimidin-2(1H)-on, vgl. WO 92/14743 (= US-PS 5 204 466, 5 210 085, 5 539 116, 5 700 937, 5 728 575, 5 814 639, 5 827 727, 5 852 027, 5 892 025, 5 914 331, 5 914 400) und WO 92/18517;

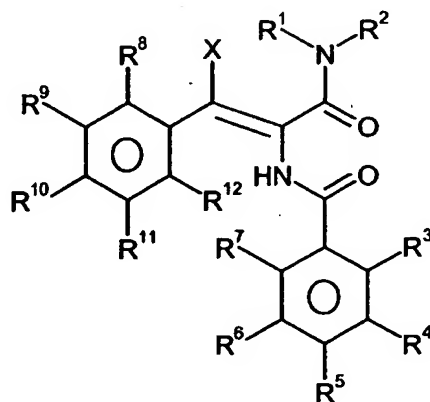
$\beta$ -L-FDDC =

5-(6-Amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-tetrahydro-2-furanmethanol, vgl. WO 94/27616 (= US-PS 5 627 160, 5 561 120, 5 631 239 und 5 830 881);

L-FMAU = 1-(2-Deoxy-2-fluor- $\beta$ -L-arabinofuranosyl)-5-methyl-pyrimidin-2.4(1H, 3H)-dion, vgl. WO 99/05157, WO 99/05158 und US-PS 5 753 789.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Kombinationen von A) obigen Dihydropyrimidinen (I) bzw. (Ia) und B) Lamivudin.

Andere bevorzugte HBV-antivirale Mittel B umfassen z.B. Phenylpropenamide der Formel



worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Ring mit 5 bis 6 Ringatomen, die Kohlenstoff und/oder Sauerstoff umfassen, bilden,

5 R<sup>3</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl,

R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Acyl oder Aralkyl und

10 X Halogen oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

bedeuten,

und deren Salze.

15

Diese Phenylpropenamide und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der WO 98/33501 bekannt, auf die hiermit zum Zwecke der Offenbarung Bezug genommen wird. AT-61 ist die Verbindung der obigen Formel, worin X Chlor, A 1-Piperidinyll und Y und Z jeweils Phenyl bedeuten.

20

Bevorzugte Immunmodulatoren C) umfassen beispielsweise sämtliche Interferone wie  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Interferone, insbesondere auch  $\alpha$ -2a- und  $\alpha$ -2b-Interferone, Interleukine wie Interleukin-2, Polypeptide wie Thymosin- $\alpha$ -1 und Thymoctonan, Imidazochinolin-derivate wie ®Levamisole, Immunglobuline und therapeutische Vaccine.

25

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Kombinationen von A) obigen Dihydropyrimidinen (I) bzw. (Ia), B) Lamivudin und gegebenenfalls C) Interferon.

Testbeschreibung

Die antivirale Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen das Hepatitis-B-Virus wurde in Anlehnung an die von M.A. Sells et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 84,  
5 1005-1009 (1987) und B.E. Korba et al., Antiviral Research 19, 55-70 (1992) beschriebenen Methoden untersucht.

Die antiviralen Tests wurden in 96-well-Mikrotiterplatten durchgeführt. Die erste vertikale Reihe der Platte erhielt nur Wachstumsmedium und HepG2.2.15-Zellen. Sie  
10 diente als Viruskontrolle.

Stammlösungen der Testverbindungen (50 mM) wurden zunächst in DMSO gelöst, weitere Verdünnungen wurden in Wachstumsmedium der HepG2.2.15 hergestellt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der Regel in einer Testkonzentra-  
15 tion von 100 µM (1. Testkonzentration) jeweils in die zweite vertikale Testreihe der Mikrotiterplatte pipettiert und anschließend in Zweischritten 2<sup>10</sup>-fach in Wachstumsmedium plus 2 Gew.-% fötales Kälberserum verdünnt (Volumen 25 µl).

Jeder Napf der Mikrotiterplatte erhielt dann 225 µl einer HepG2.2.15-Zellsuspension  
20 (5 x 10<sup>4</sup> Zellen/ml) in Wachstumsmedium plus 2 Gew.-% fötales Kälberserum. Der Testansatz wurde 4 Tage bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub> (v/v) inkubiert.

Anschließend wurde der Überstand abgesaugt und verworfen, und die Näpfe erhielten 225 µl frisch zubereitetes Wachstumsmedium. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden jeweils erneut als 10-fach konzentrierte Lösung in einem Volumen  
25 von 25 µl zugefügt. Die Ansätze wurden weitere 4 Tage inkubiert.

Vor der Ernte der Überstände zur Bestimmung des antiviralen Effektes wurden die HepG2.2.15-Zellen lichtmikroskopisch oder mittels biochemischer Nachweisverfahren (z.B. Alamar-Blue-Färbung oder Trypanblau-Färbung) auf zytotoxische Ver-  
30 änderungen untersucht.

Anschließend wurden die Überstände und/oder Zellen geerntet und mittels Vakuum auf mit Nylonmembran bespannten 96-Napf-Dot-Blot-Kammern (entsprechend den Herstellerangaben) gesogen.

5

#### Zytotoxizitätsbestimmung

Substanzinduzierte zytotoxische oder zytostatische Veränderungen der HepG2.2.15-Zellen wurden z.B. lichtmikroskopisch als Änderungen der Zellmorphologie ermittelt. Derartige Substanz-induzierte Veränderungen der HepG2.2.15-Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wurden z.B. als Zellyse, Vakuolisierung oder veränderte Zellmorphologie sichtbar. 50 % Zytotoxizität (Tox.-50) bedeuten, dass 50 % der Zellen eine der entsprechenden Zellkontrolle vergleichbare Morphologie aufweisen.

15

Die Verträglichkeit einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde zusätzlich auf anderen Wirtszellen wie z.B. HeLa-Zellen, primäre periphere Blutzellen des Menschen oder transformierte Zelllinien wie H-9-Zellen, getestet.

20

Es konnten keine zytotoxischen Veränderungen bei Konzentrationen der erfindungsgemäßen Verbindungen von  $>10 \mu\text{M}$  festgestellt werden.

#### Bestimmung der antiviralen Wirkung

25

Nach Transfer der Überstände oder lysierten Zellen auf die Nylon-Membran der Blot-Apparatur (s.o.) wurden die intra- oder extrazellulären Überstände der HepG2.2.15-Zellen denaturiert (1.5 M NaCl/0.5 N NaOH), neutralisiert (3 M NaCl/0.5 M Tris HCl, pH 7.5) und gewaschen (2 x SSC). Anschließend wurde die DNA durch Inkubation der Filter bei 120°C 2-4 Stunden an die Membran gebacken.

30

### Hybridisierung der DNA

Der Nachweis der viralen DNA von den behandelten HepG2.2.15-Zellen auf den Nylonfiltern wurde in der Regel mit nichtradioaktiven, Digoxigenin-markierten  
5 Hepatitis-B-spezifischen DNA-Sonden durchgeführt, die jeweils nach Herstellerangabe mit Digoxigenin markiert, gereinigt und zur Hybridisierung eingesetzt wurden.

Die Prähybridisierung und Hybridisierung erfolgten in 5 x SSC, 1 x Blockierungsreagenz, 0.1 Gew.-% N-Lauroylsarcosin, 0.02 Gew.-% SDS und 100 µg Sperma-DNA  
10 des Herings. Die Prähybridisierung erfolgte 30 Minuten bei 60°C, die spezifische Hybridisierung mit 20 bis 40 ng/ml der digoxigenierten, denaturierten HBV-spezifischen DNA (14 Stunden, 60°C). Anschließend wurden die Filter gewaschen.

### 15 Nachweis der HBV-DNA durch Digoxigenin-Antikörper

Der immunologische Nachweis der Digoxigenin-markierten DNA erfolgte nach Herstellerangaben:

20 Die Filter wurden gewaschen und in einem Blockierungsreagenz (nach Herstellerangabe) prähybridisiert. Anschließend wurde mit einem Anti-DIG-Antikörper, der mit alkalischer Phosphatase gekoppelt war, 30 Minuten hybridisiert. Nach einem Waschschrift wurde das Substrat der alkalischen Phosphatase, CSPD, zugefügt, 5  
25 Minuten mit den Filtern inkubiert, anschließend in Plastikfolie eingepackt und weitere 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Chemilumineszenz der Hepatitis-B-spezifischen DNA-Signale wurde über eine Exposition der Filter auf einem Röntgenfilm sichtbar gemacht (Inkubation je nach Signalstärke: 10 Minuten bis 2 Stunden).

Die halbmaximale Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>, inhibitorische Konzentration 50 %) wurde als die Konzentration bestimmt, bei der gegenüber einer unbehandelten Probe  
30



die intra- oder extrazelluläre Hepatitis-B-spezifische Bande durch die erfindungsgemäße Verbindung um 50 % reduziert wurde.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine nicht vorhersehbare und wertvolle Wirkung gegen Viren. Sie sind überraschenderweise antiviral gegen Hepatitis-B-Viren (HBV) wirksam, indem sie eine außerordentlich starke Reduktion von intra- und/oder extrazellulärer HBV-DNA verursachen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit zur Behandlung von virusinduzierten Erkrankungen, insbesondere von akut und chronisch persistenten Virusinfektionen des HBV geeignet. Eine chronische Viruserkrankung, hervorgerufen durch das HBV, kann zu unterschiedlich schweren Krankheitsbildern führen; bekanntermaßen führt die chronische Hepatitis-B-Virusinfektion in vielen Fällen zur Leberzirrhose und/oder zum hepatozellulären Karzinom.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen (I) bzw. (Ia) bzw. eine erfindungsgemäße Kombination enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen (I) bzw. (Ia) bzw. aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen.

Die Wirkstoffe (I) bzw. (Ia) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen (I) bzw. (Ia) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Das Mengenverhältnis der Komponenten A, B und gegebenenfalls C der erfindungsgemäßen Kombinationen kann innerhalb weiter Grenzen schwanken; vorzugsweise beträgt es 5 bis 500 mg A / 10 bis 1000 mg B, insbesondere 10 bis 200 mg A / 20 bis 400 mg B.

Die gegebenenfalls mitzuverwendende Komponente C kann in Mengen von vorzugsweise 1 bis 10 Millionen, insbesondere 2 bis 7 Millionen I.E. (internationale Einheiten), etwa dreimal wöchentlich über einen Zeitraum bis zu einem Jahr angewandt werden.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen im allgemeinen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95, Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

10

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann auf übliche Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen, erfolgen.

15

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels, sowie dem Zeitraum bzw.

20

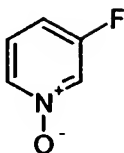
25

Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Verbindungen und Kombinationen zur Bekämpfung von Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Verbindungen oder Kombinationen und gegebenenfalls einen oder mehrere weitere pharmazeutische(n) Wirkstoff(e).

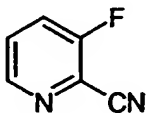
- 5, Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Verbindungen und Kombinationen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von Viruserkrankungen, insbesondere von Hepatitis B.
- 10 Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht. Die Verhältnisse von Lösemitteln in Lösemittelgemischen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**Beispiele****A. Ausgangsverbindungen****5 Beispiel I 3-Fluorpyridin-N-oxid**

10 Zu einer Lösung von 11,10 g (114,324 mmol) 3-Fluorpyridin in 74,00 ml Essigsäure gibt man 22,20 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig) und läßt 7 Stunden bei 100°C Badtemperatur rühren. Danach wird bis auf 30 ml eingengt, 30 ml Wasser zugefügt und wieder auf 30 ml eingengt. Die Lösung wird mit Dichlormethan verrührt, durch Zugabe von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> basisch gestellt, getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt.

15 Ausbeute: 11,5 g (88,9 %)

Fp.: 66-68°C

**Beispiel II 2-Cyano-3-fluorpyridin**

20

5,20 g (45,980 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 50 ml Acetonitril gelöst. Unter Argon werden 13,70 g (138,092 mmol) Trimethylsilylnitril zugegeben und langsam 12,80 ml Triethylamin zulaufen gelassen. Die Lösung wird 7 Stunden unter Rückfluß und danach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem  
25 Einengen mit einer Wasserstrahlpumpe wird in Dichlormethan aufgenommen,

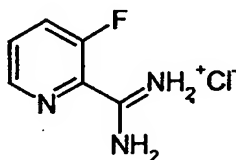
zweimal mit 50 ml 2 N wäßriger Natriumcarbonatlösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute (roh): 5,3 g (Öl)

Säulenchromatographie: Methylenchlorid bis Methylenchlorid/Essigester (10:1)

5

**Beispiel III** 2-Amidino-3-fluorpyridin-Hydrochlorid

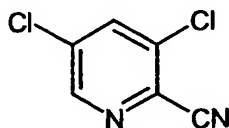


- 10 Eine Lösung von 10,30 g (84,355 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 30 ml Methanol wird mit einer Natriummethylat-Lösung aus 0,40 g (17,391 mmol) Natrium und 65 ml Methanol versetzt und 72 Stunden bei 20°C gerührt. 5,44 g (101,682 mmol) Ammoniumchlorid (pulverisiert) und 17,39 mmol (1,04 ml) Essigsäure werden zugegeben, 28 Stunden bei 40°C nachgerührt und abgekühlt. Es wird
- 15 vom nicht löslichen Salz abgesaugt (1,78 g), eingeeengt, mit Aceton eingeeengt, anschließend mit Aceton verrührt, abgesaugt und gewaschen.

Ausbeute: 10,6 g

Fp.:  $\approx 150^{\circ}\text{C}$  Zers.

- 20 **Beispiel IV** 2-Cyano-3,5-dichlor-pyridin



**Methode 1:**

25

Eine Lösung von 26 g (0,158 mol) 3,5-Dichlor-pyridin-1-oxid (Johnson et al., J.Chem.Soc.B, 1967, 1211) in 80 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 21,8 ml

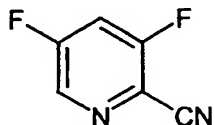
(0,174 mol) Trimethylsilylcyanid und 14,6 ml (0,158 mol) Dimethylcarbamidsäurechlorid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 100 ml einer 10 %-igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten intensiv gerührt. Nach Trennung der Phasen wird einmal mit Dichlormethan ausgeschüttelt; die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert und aus wenig Methanol umkristallisiert.

Man erhält 11 g (40,2 %) 2-Cyano-3,5-dichlor-pyridin (Fp.: 102°C).

#### 10 Methode 2:

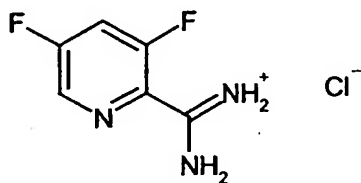
Analog Troschuetz, R. et al., J. Heterocycl. Chem. 33, 1815-1821 (1996) werden 150 ml Diethylenglykoldimethylether, 47,68 g (0,261 mol) 2,3,5-Trichlorpyridin, 2,0 g (0,005 mol) Tetraphenylphosphoniumbromid, 4,0 g (0,024 mol) feingepulvertes Kaliumiodid und 75,0 g (0,838 mol) Kupfer(I)cyanid unter Stickstoff zusammengegeben und 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend weitere 100 ml Diethylenglykoldimethylether, 2,0 g (0,005 mol) Tetraphenylphosphoniumbromid, 4,0 g (0,024 mol) feingepulvertes Kaliumiodid und 75 g (0,838 mol) Kupfer(I)cyanid hinzugegeben, und man rührt weitere 89 Stunden bei Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird abgesaugt und das Filtrat destillativ weitgehend von Diethylenglykoldimethylether befreit. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und mit einer wässrigen Lösung von Mohr'schem Salz- und dann mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen (Peroxidtest). Dann wird mit Wasser frei von Diethylenglykoldimethylether gewaschen. Man filtriert über Cellit, trocknet das Filtrat über Magnesiumsulfat und engt die Lösung ein.

Man erhält 18,0 g (40,0 %) 2-Cyano-3,5-dichlorpyridin.

**Beispiel V** 2-Cyano-3,5-difluor-pyridin

5 50 g (0,29 mol) 2-Cyano-3,5-dichlorpyridin aus Beispiel IV, 33,6 g (0,58 mol) Kaliumfluorid und 10 g Polyethylenglykol 8000 werden mit 125 ml DMSO versetzt und 30 Minuten auf 160°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Produkt zusammen mit dem DMSO im Hochvakuum abdestilliert, das Destillat auf Wasser gegeben, mit Toluol extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird als Toluol-  
10 lösung weiter umgesetzt.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Cyclohexan/Essigester = 7:3)

**Beispiel VI** 3,5-Difluor-2-pyridincarboximidamid-Hydrochlorid

15

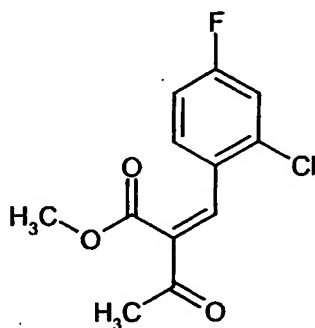
Zu einer auf 0 bis 5°C gekühlten Suspension von 33,4 g (0,624 mol) Ammoniumchlorid in 1 l Toluol werden 328 ml Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 0,624 mol) getropft; die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Methanentwicklung  
20 beendet ist. Danach wird die toluolische Lösung von 2-Cyano-3,5-dichlor-pyridin aus Beispiel V zugetropft und anschließend über Nacht bei 80°C nachgerührt. Nach Kühlung auf 0 bis -5°C wird Methanol bis zum Ende der Gasentwicklung zugetropft, die Salze abgesaugt und zweimal mit wenig Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 500 ml Dichlormethan/Methanol (9:1)  
25 gelöst und nochmals von anorganischen Salzen abgesaugt. Nach Abziehen des

Lösungsmittels verbleiben 23,6 g (39,1 %) 3,5-Difluor-2-pyridincarboximidamid-Hydrochlorid (Fp.:183°C).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):

5 8,3-8,45 (m, 1H) ppm; 8,8 (d, J = 2 Hz, 1H) ppm; 9,7 (s, breit, 4H) ppm.

**Beispiel VII** 2-Acetyl-3-(2-chlor-4-fluorphenyl)-acrylsäuremethylester



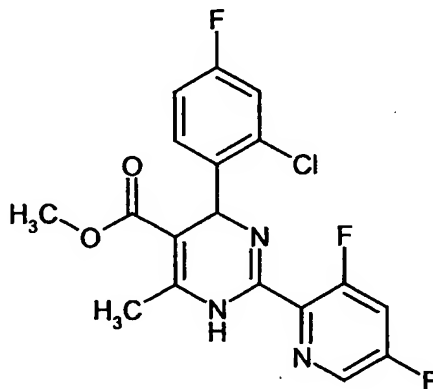
10

Eine Lösung von 50 g (315 mmol) 2-Chlor-4-fluor-benzaldehyd und 36,6 g (315 mmol) Acetessigsäuremethylester in 150 ml Isopropanol wird mit 1,7 ml Piperidinacetat versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird roh als cis/trans-Gemisch weiter umgesetzt.

15



**Beispiel VIII** 4-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridinyl)-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester



5

4,5 g (23,2 mmol) 3,5-Difluor-2-pyridincarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel VI werden mit 7,7 g (30 mmol) 2-Acetyl-3-(2-chlor-4-fluorphenyl)-2-propensäuremethylester aus Beispiel VII und 2,3 g (27,9 mmol) Natriumacetat in 120 ml Isopropanol gelöst bzw. suspendiert und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach  
10 Abkühlung auf Raumtemperatur wird von anorganischen Salzen abgesaugt und eingengt. Der Rückstand wird in 30 ml 1 N Salzsäure und 35 ml Essigester aufgenommen, und die Phasen werden getrennt. Die Essigester-Phase wird einmal mit 30 ml 1 N Salzsäure nachextrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal  
15 mit je 10 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Man erhält 7,4 g (80 %) Produkt

Fp.: 126 °C

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 2,4 (s, 3H) ppm, 3,5 (s, 3H) ppm, 6,0 (s, 1H) ppm, 7,2 (m, 1H) ppm, 7,4 (m, 2H) ppm, 8,0 (m, 1H) ppm, 8,55 (d, J = 2 Hz, 1H) ppm, 9,75 (s, NH) ppm.

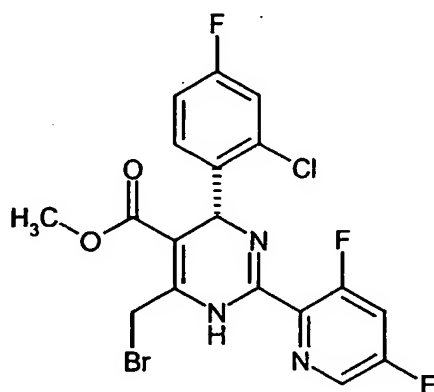
Nach Trennung der Enantiomeren an chiralen Säulen (Chiralpak AS von Baker, Laufmittel n-Heptan/Ethanol = 8:2) wird das (-)-Enantiomer erhalten.

Fp.: 117 °C (aus Ethanol)

$[\alpha]_D^{20}$ : - 62.8 ° (Methanol)

5

**Beispiel IX** (R)-6-Brommethyl-4-(2-chlor-4-fluorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester



10

2 g (5,05 mmol) (-)-4-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridyl)-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester aus Beispiel VIII werden in 30 ml Tetrachlormethan unter Argon auf 50°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Bei dieser Temperatur werden 0,99 g (5,56 mmol) N-Bromsuccinimid zugegeben und 10 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Es wird sofort gekühlt, abgesaugt und bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt ist laut HPLC >90%ig und wird als Rohmaterial weiter umgesetzt.

15

$R_f = 0,33$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3)

20

Analog wurden hergestellt:

**Beispiel X** 6-Brommethyl-4-(2,4-dichlorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester

**Beispiel XI** 6-Brommethyl-4-(2-chlorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester

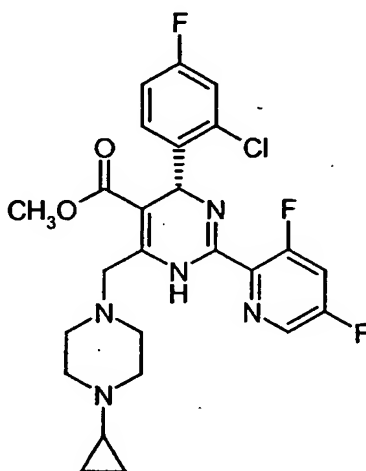
5 **Beispiel XII** 6-Brommethyl-4-(2,4-difluorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester

**Beispiel XIII** 6-Brommethyl-4-(2-chlor-4-fluorphenyl)-2-(2-thiazolyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester

10 **Beispiel XIV** 6-Brommethyl-4-(2-brom-4-fluorphenyl)-2-(2-thiazolyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester

**Herstellungsbeispiele**

**Beispiel 1** (R)-4-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-6-[(4-cyclopropyl-1-piperazinyl)-methyl]-2-(3,5-difluor-2-pyridinyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester

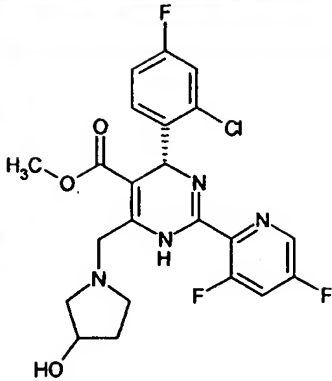
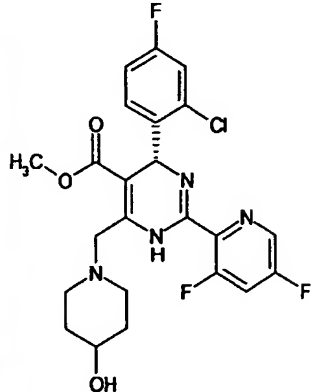
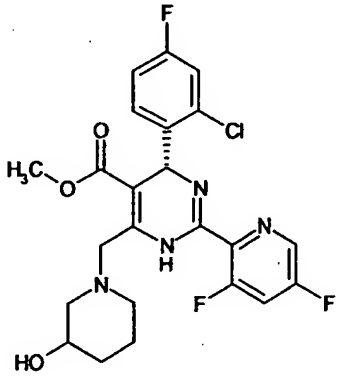


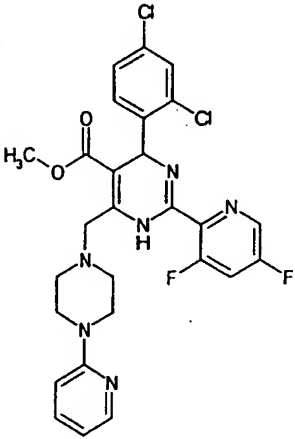
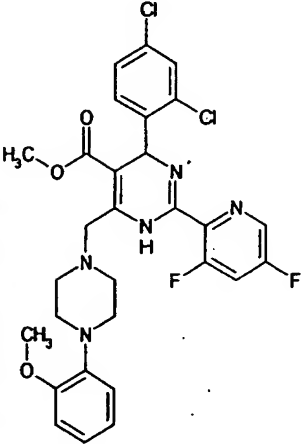
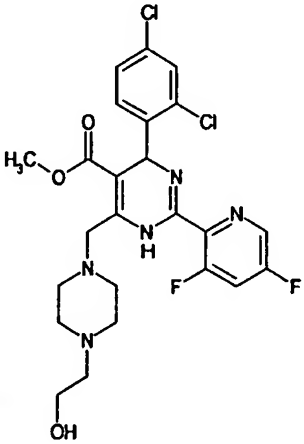
Eine Lösung von 25 mg (0,05 mmol) frisch hergestelltem (R)-6-Brommethyl-4-(2-chlor-4-fluorphenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridinyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester aus Beispiel IX in 0,3 ml Methanol wird mit 14 mg (0,13 mmol) Natriumcarbonat und 26,2 mg (0,13 mmol) 1-Cyclopropylpiperazin-Dihydrochlorid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

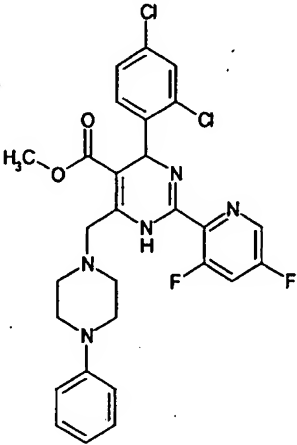
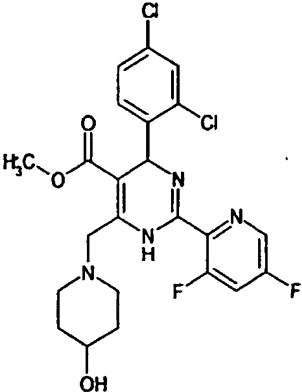
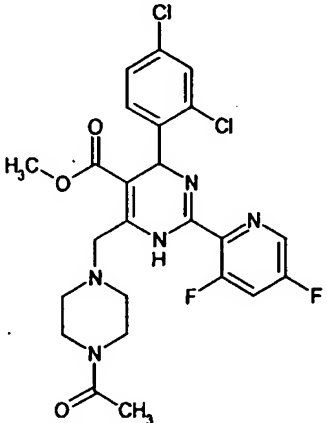
Ausbeute: 24 mg (87,6% d.Th.)

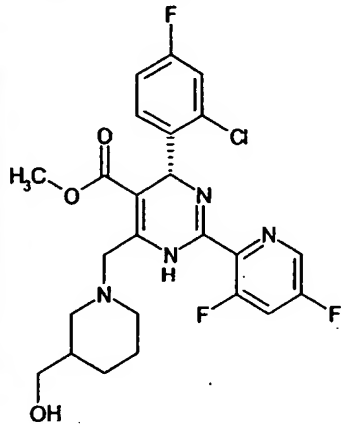
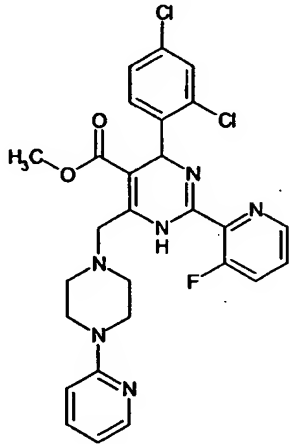
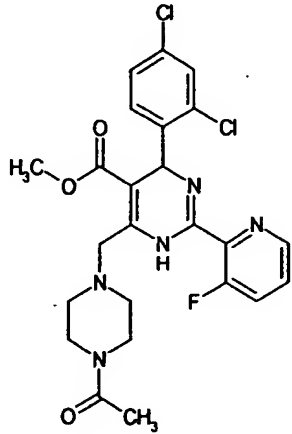
$R_f$ -Wert = 0,26 (Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Herstellungsbeispiele wurden in analoger Weise hergestellt.

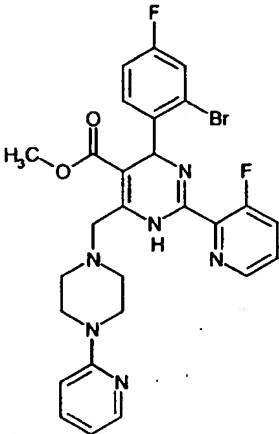
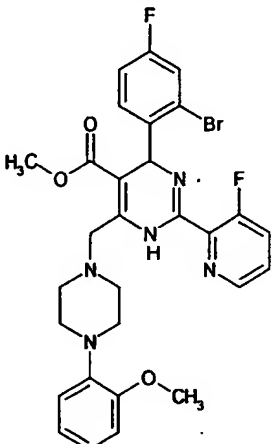
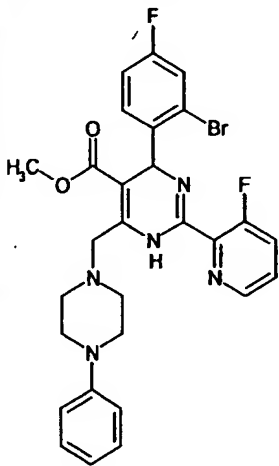
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
2			0,07	D
3			0,13	C
4			0,07	B

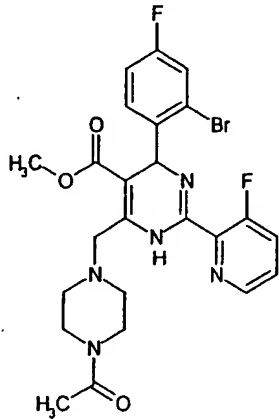
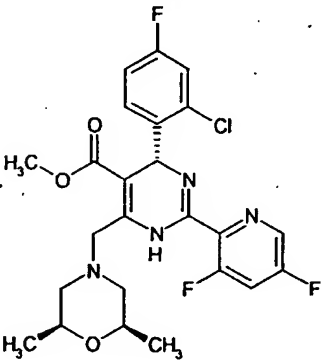
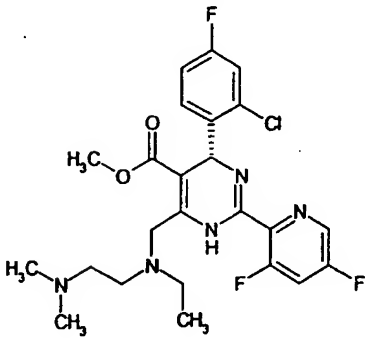
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
5		172-74		
6		146-48		
7		176-77		

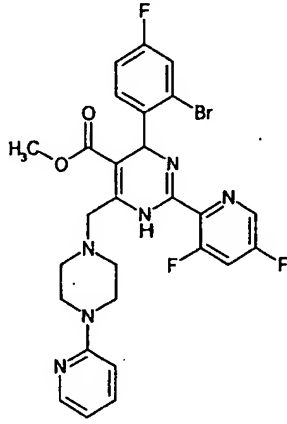
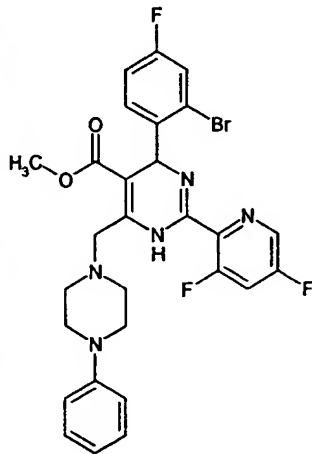
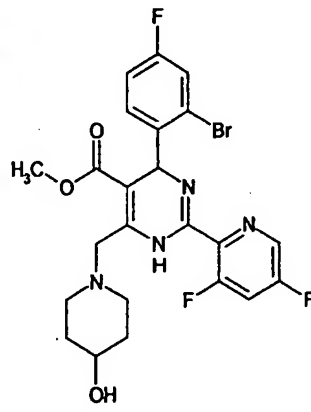
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>1</sub>	Laufmittel-System
8		148-50		
9		124-26		
10		224-25		

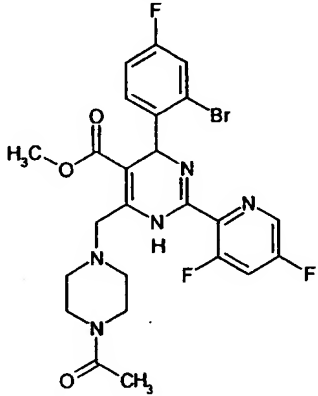
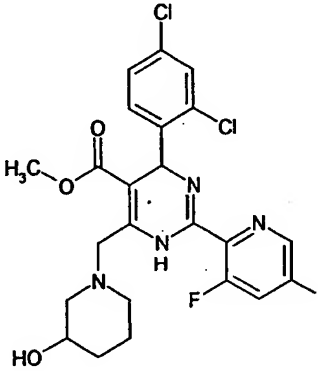
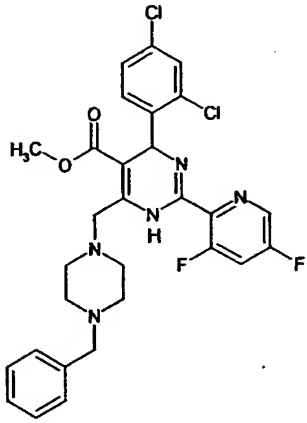
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
11			0,11	E
12		178		
13		190		

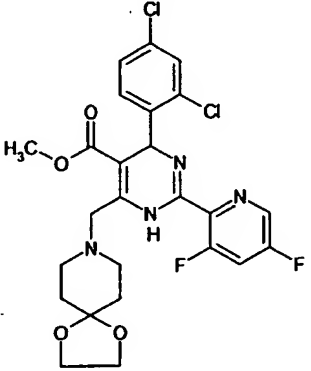
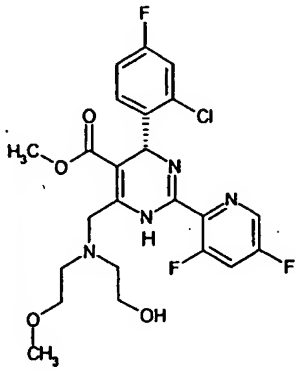
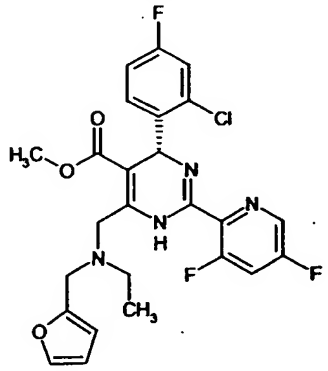


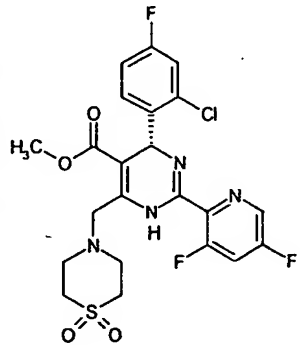
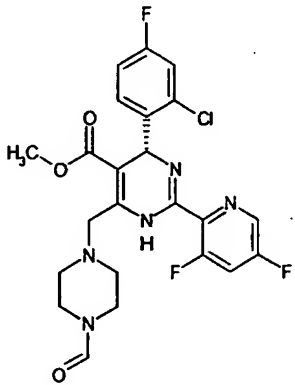
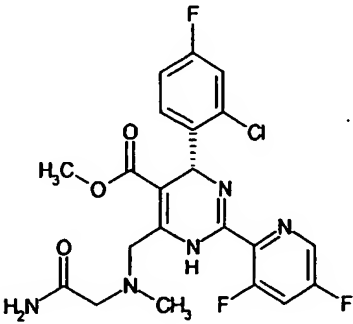
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
14		160-62		
15		173-75		
16		154-56		

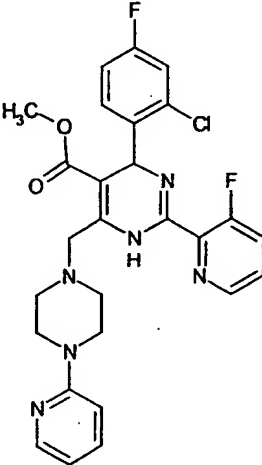
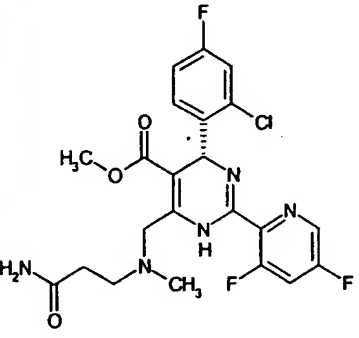
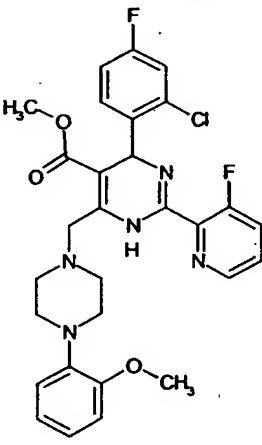
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
17		170-72		
18			0,80	G
19			0,07	F

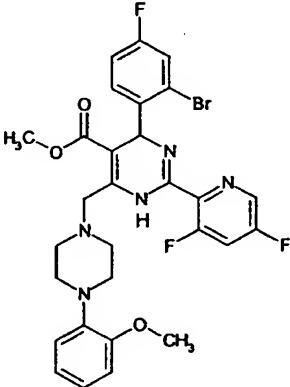
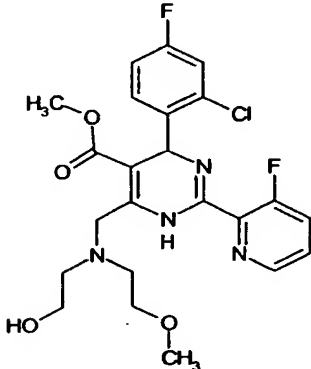
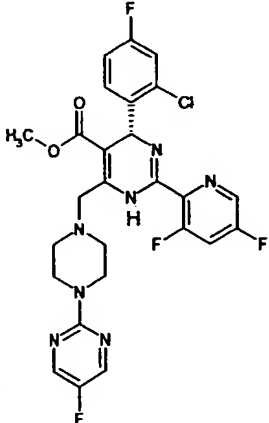
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
20		170		
21		170		
22		133		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
23		232		
24		157-58		
25		175-76		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
26		200-02		
27			0,22	E
28			0,24	C

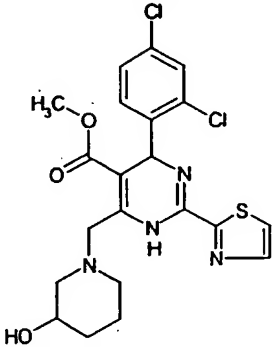
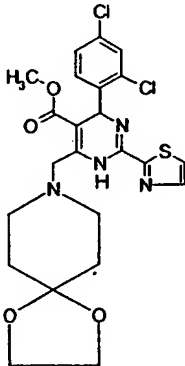
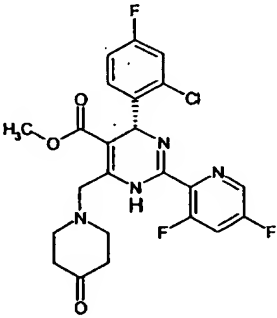
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
29			0,34	C
30			0,24	G
31		177		

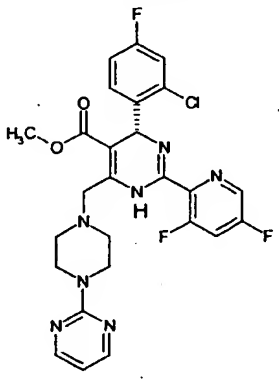
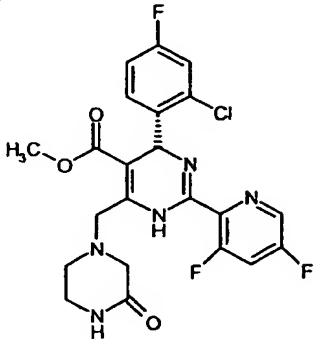
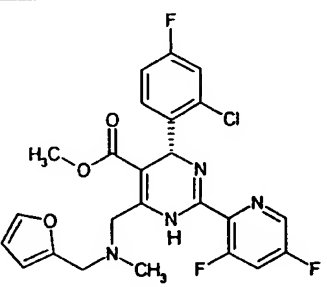
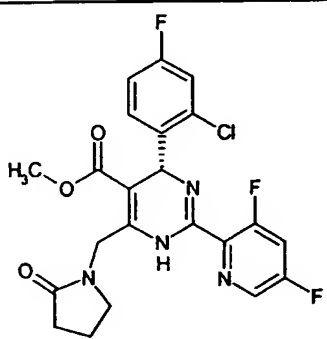
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
32		178-179		
33			0,14	E
34		173-174		

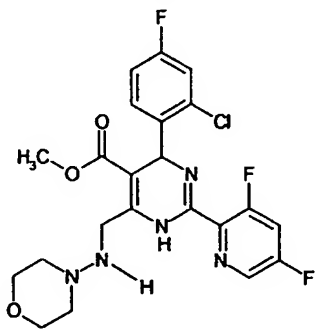
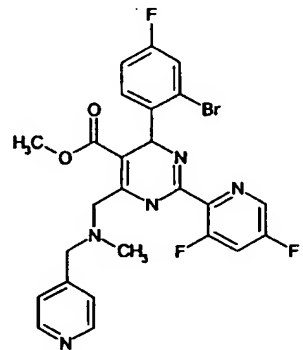
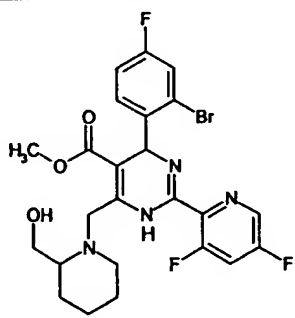
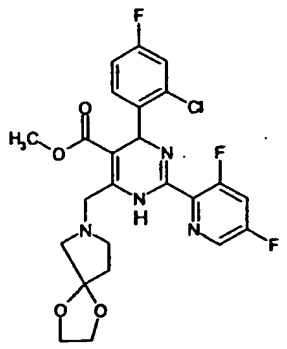
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
35		158-60		
36		98		
37			0,69	E

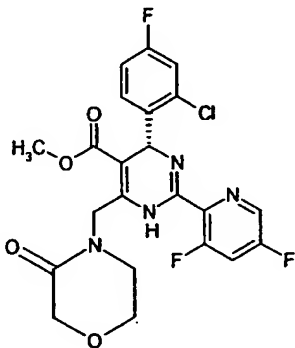
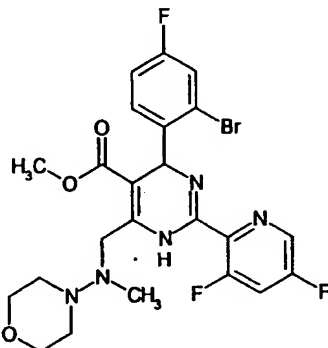
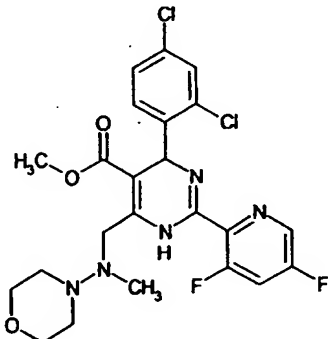


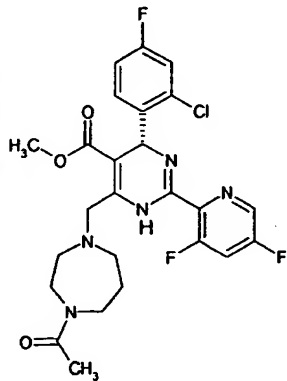
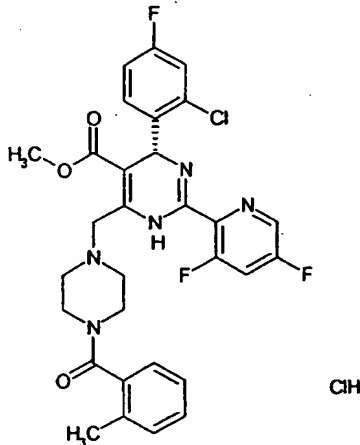
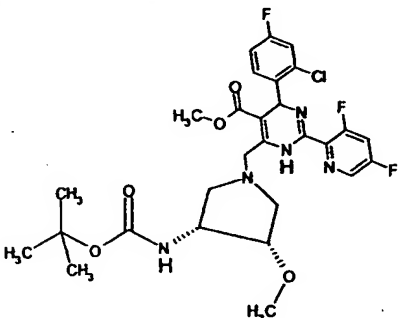
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
38	 <chem>COC(=O)c1nc2c(nc(=N1)c3cc(F)cc(F)c3)C(CN2CCN(CCC(=O)OC(C)(C)C)CC)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>		0,40	E
39	 <chem>COC(=O)c1nc2c(nc(=N1)c3cc(F)cc(F)c3)C(CN2CCO)C4=CC=C(C=C4)Br</chem> Chiral		0,54	G
40	 <chem>COC(=O)c1nc2c(nc(=N1)c3cc(F)cc(F)c3)C(CN2CCN(CCC4=CC=CC=N4)CC)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>	190-192		

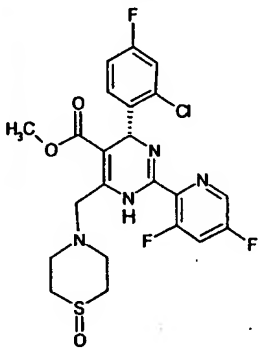
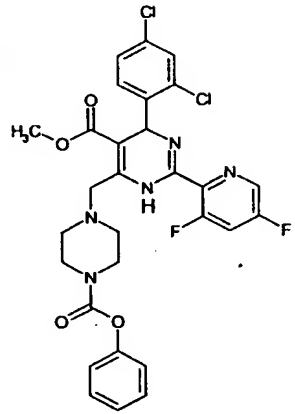
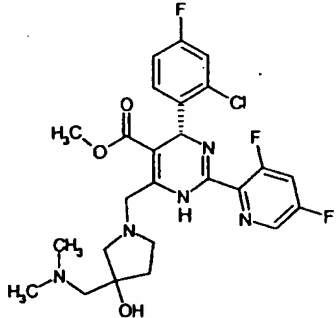
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
41		170-172		
42		184-187		
43		133		

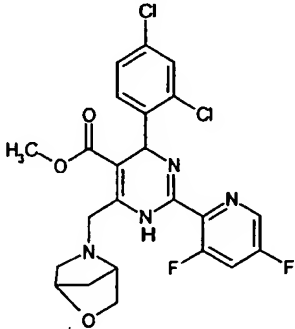
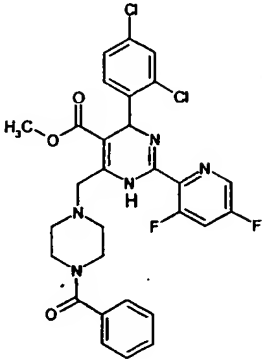
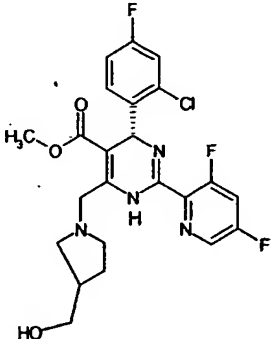
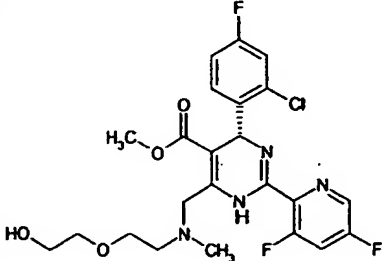
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
44			0,71	E
45			0,32	E
46			0,30	E
47		86		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
48		153		
49		171		
50		Oel	0,37	G
51			0,43	C

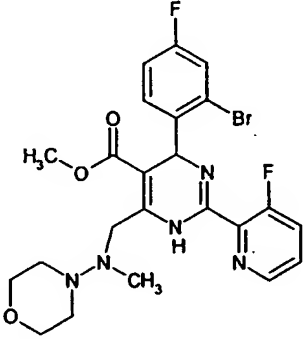
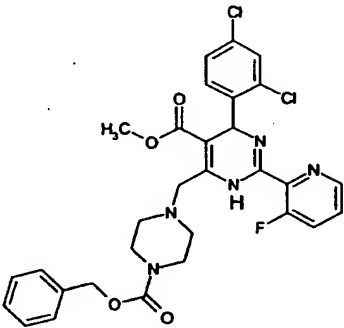
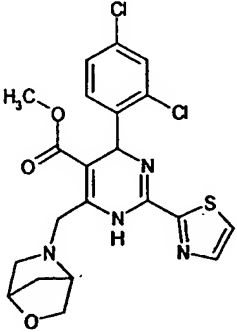
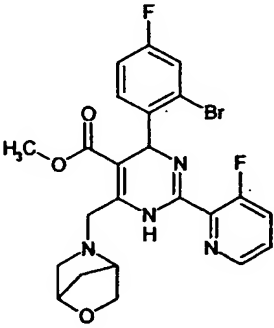
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
52			0,53	E
53		171-172		
54		157-158		

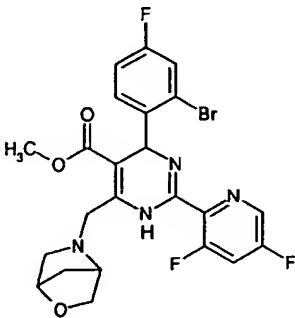
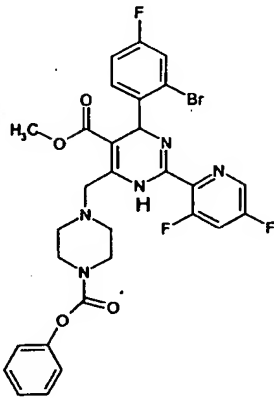
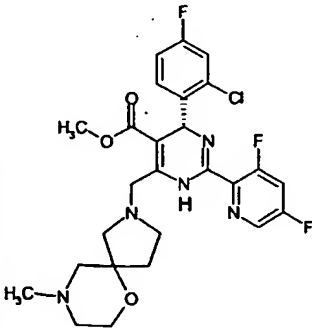
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
55			0,36	E
56			0,54	K
57		80		

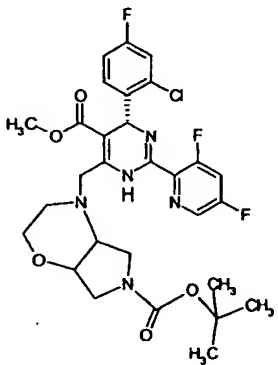
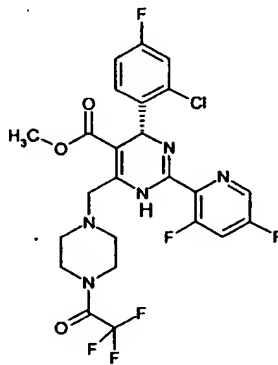
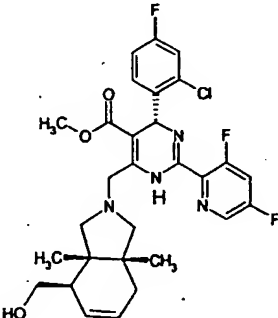
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
58			0,37	E
59		150-152		
60			0,52	F

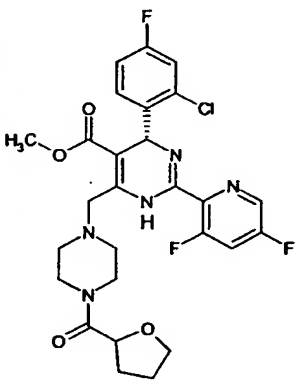
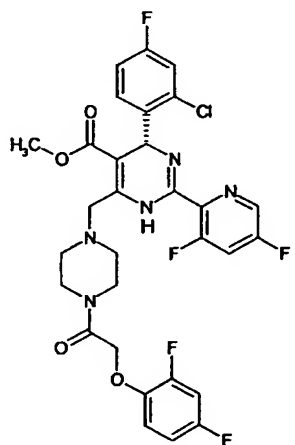
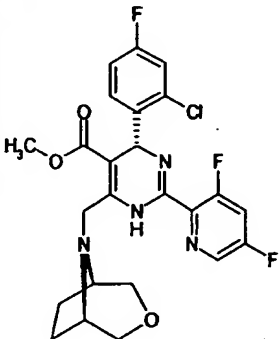
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
61		166-168		
62		175-177		
63		80		
64			0,21	E

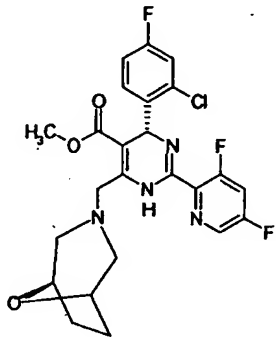
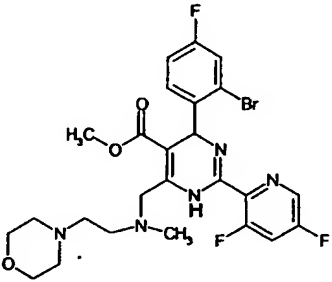
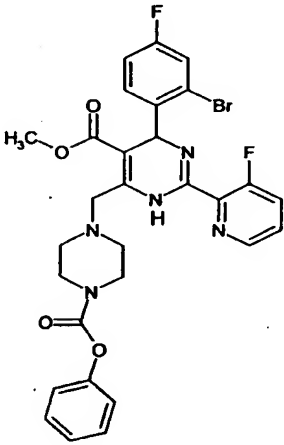


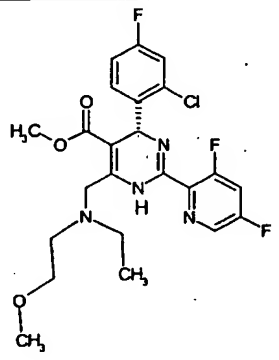
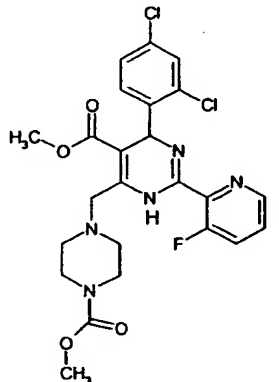
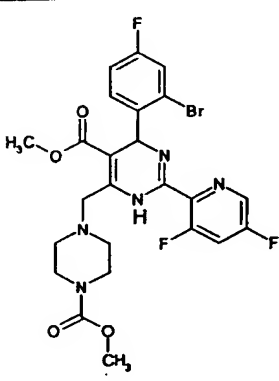
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
65		126-130		
66		162-164		
67		142-145		
68		165-167		

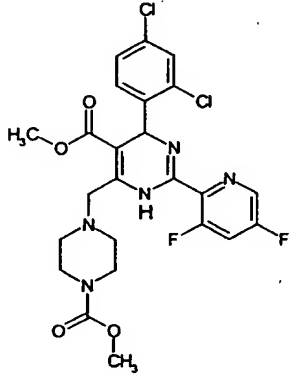
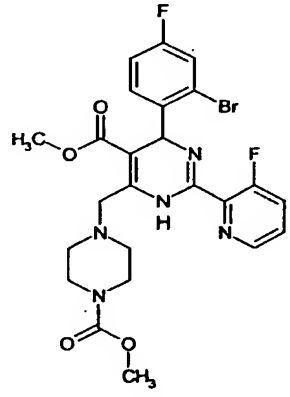
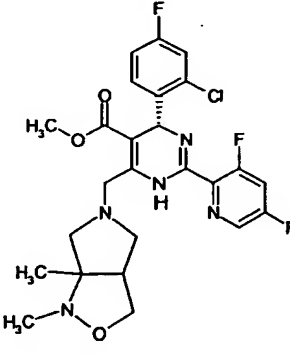
Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
69		138-139		
70		103-106		
71		80		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
72		110		
73		148		
74			0,41	F

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
75			0,25	E
76			.0,36	E
77		100		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
78		148		
79		109-111		
80		188		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
81		90		
82		178-180		
83		193-196		

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
84		203-206		
85		190-193		
86			0,67	F

- 62 -

Lfd. Nr.	Struktur	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>	Laufmittel-System
87		75		

Laufmittel	Kürzel
Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3	A
Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2	B
Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1	C
Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3 +Tropfen NH <sub>3</sub>	D
Methylenchlorid/Methanol = 95:5	E
Methylenchlorid/Methanol = 9:1	F
Toluol/Aceton = 1:1	G
Toluol/Methanol = 10:1	H
Toluol/Ethylacetat = 4:1	I
Methylenchlorid/Methanol = 10:1	J
Methylenchlorid/Methanol = 95:5 +Tropfen NH <sub>3</sub>	K

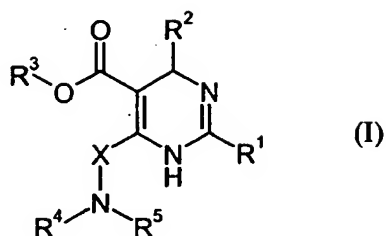


Nachfolgend werden die Wirkdaten einiger erfindungsgemäßer Verbindungen aufgelistet:

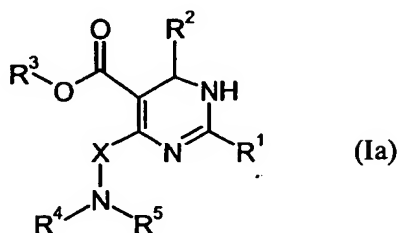
Beispiel Nr.	IC <sub>50</sub> (µM)	Tox <sub>50</sub> (µM)
37	0,031	>5
38	0,04	16
44	0,03	10
45	0,04	34
70	0,05	8
71	0,05	25
72	0,03	7
77	0,015	9
78	0,075	4
80	0,04	3
83	0,04	4
84	0,08	3,5
85	0,08	14

5

Die Behandlung der Hepatitis-B-Virus produzierenden HepG2.2.15-Zellen mit den erfindungsgemäßen Kombinationen führte überraschenderweise zu einer Reduktion intra- und/oder extrazellulärer viraler DNA.

**Patentansprüche****1. Verbindungen der Formel**

bzw. deren isomerer Form



worin

**R<sup>1</sup>** Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, wobei diese Reste bis zu dreifach durch Halogen und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können,

**R<sup>2</sup>** C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei diese Aryl- bzw. Heteroarylreste jeweils durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Halogen, Nitro, Polyfluor-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl substituiert sein können,

**R<sup>3</sup>** C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, in dessen Kette ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können und/oder der C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylrest durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe Hydroxy,

Cyano,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ , 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann, wobei  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$  und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl ihrerseits durch ein bis drei Substituenten aus der Gruppe Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ , Halogen, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$  substituiert sein können,

worin

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$  oder eine geradkettige, verzweigte oder cyclische, gesättigte oder ungesättigte  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Kohlenwasserstoffgruppe}$ , die gegebenenfalls mit  $\text{Di-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylamino}$  substituiert ist, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden, der ein- bis dreifach durch  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  substituiert sein und/oder ein bis zwei weitere Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel enthalten kann;

$\text{R}^4$   $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ , das durch Halogen, Hydroxy, Aminocarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl und/oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein und dessen Kohlenstoffkette durch  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  und/oder  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})\text{N}-$  unterbrochen sein kann, oder  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$  oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, die ihrerseits jeweils durch Halogen  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  und/oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  substituiert sein können,

$\text{R}^5$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ , das durch Halogen, Hydroxy oder Phenyl substituiert sein und dessen Kohlenstoffkette durch  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  und/oder  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})\text{N}-$  unterbrochen sein kann,

oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die ihrerseits durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können,

5            R<sup>5</sup>    Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, das durch Halogen, Hydroxy oder Phenyl substituiert sein und dessen Kohlenstoffkette durch -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>- und/oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)N- unterbrochen sein kann, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die ihrerseits durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein  
10           können,

mit der Maßgabe (1), daß R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl sind,

15           oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder partiell ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit bis 10 Kohlenstoffatomen bilden, von dessen Kohlenstoff-  
20           Ringgliedern bis zu 3 gleich oder verschieden durch -O-, -NR<sup>x</sup>-, -S- ersetzt sein können,

wobei im Falle eines monocyclischen Rings dieser mindestens einen Substituenten enthält, der

25           sofern er an einem C- oder an einem N-Atom steht, aus der Reihe

Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, -Carboxyl, Amino, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Mono- und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-  
30           carbonylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, wobei Aryl bzw.

Aralkyl durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, und -CO-R<sup>y</sup> ausgewählt wird

mit R<sup>y</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyloxy, ggf. Halogen-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl oder einen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, wobei dieser Heterocyclus durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

- und sofern der Substituent an einem S-Atom steht, aus einem oder zwei Sauerstoffatomen ausgewählt wird,

und wobei im Falle eines bicyclischen Ringsystems die Verknüpfung über das gleiche Kohlenstoffatom (spiro), über zwei direkt benachbarte Kohlenstoffatome (anneliert) oder über zwei nicht direkt benachbarte Kohlenstoffatome (überbrückt) erfolgen kann und der Bicyclus gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der oben angegebenen Reihe trägt,

R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, die jeweils durch Hydroxy und/oder Phenyl substituiert sein können, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet, wobei die Aryl- und Heteroarylreste jeweils durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

X C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen, das durch Sauerstoff unterbrochen und/oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

mit der Maßgabe (2), daß X nicht -CH<sub>2</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>- bedeutet mit

Y = O, S oder NR',

z = eine ganze Zahl von 2 bis 4,

R' = Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

5 bedeuten,

und deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

10

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder partiell ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit bis 10 Kohlenstoffatomen bilden, von dessen Kohlenstoff-Ringgliedern bis zu 3 gleich oder verschieden durch -O-, -NR<sup>8</sup>-, -S-

15

ersetzt sein können, wobei im Falle eines monocyclischen Rings dieser mindestens einen Substituenten enthält, der

sofern er an einem C-Atom steht, aus der Reihe

Hydroxy, Halogen, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Mono- und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonylamino ausgewählt wird,

20

und sofern der Substituent an einem N-Atom steht, aus der Reihe

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder einen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, wobei Aryl, Aralkyl bzw. der Heterocyclus durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können, und -CO-R<sup>y</sup> ausgewählt wird

25

mit R<sup>y</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, ggf. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-

30

Aralkyloxy, ggf. Halogen-substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl oder einen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, wobei dieser Heterocyclus durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

5

und sofern der Substituent an einem S-Atom steht, aus einem oder zwei Sauerstoffatomen ausgewählt wird,

10

wobei im Falle eines bicyclischen Ringsystems die Verknüpfung über das gleiche Kohlenstoffatom (spiro), über zwei direkt benachbarte Kohlenstoffatome (anneliert) oder über zwei nicht direkt benachbarte Kohlenstoffatome (überbrückt) erfolgen kann und der Bicyclus gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der oben angegebenen Reihe trägt,

15

bedeuten und wobei die Maßgaben (1) und (2) aus Anspruch 1 gelten,

und deren Salze.

20

3. Verbindungen der Beispiele 37, 38, 44, 45, 70-72, 77, 78, 80, 83-85.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, wonach man

25

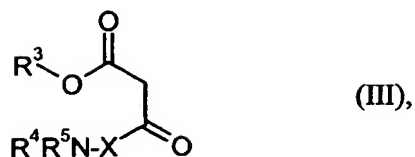
[A] Aldehyde der Formel



worin R<sup>2</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,

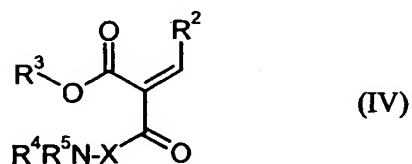
30

zunächst mit  $\beta$ -Ketoestern der Formel

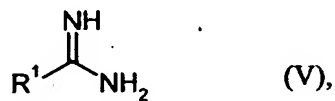


5 worin R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> und X die in Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen besitzen,

in Verbindungen der Formel



10 überführt und diese dann mit Amidinen der Formel

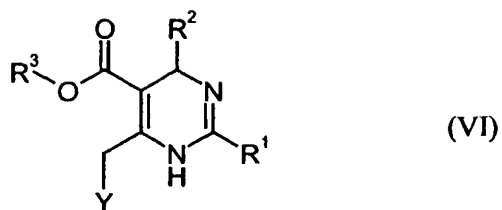


15 worin R<sup>1</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat, oder deren Salzen umsetzt oder

[B] Verbindungen der Formel (III) in einem einstufigen Verfahren mit Aldehyden (II) und Amidinen (V) oder deren Salzen umsetzt oder  
20 auch

[C] sofern X in Formel (I) für eine Methylengruppe steht, Verbindungen der Formel





worin

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen  
besitzen und

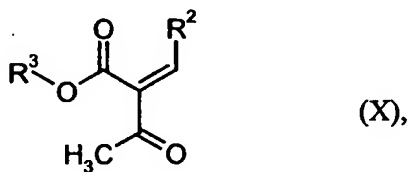
Y für eine nukleophil austauschbare Gruppe steht,

mit Verbindungen der Formel



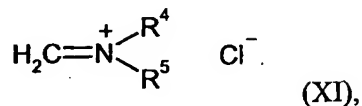
worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeu-  
tungen besitzen, umgesetzt oder auch

[D] sofern X in Formel (I) für eine Ethylengruppe steht, Verbindungen der  
Formel



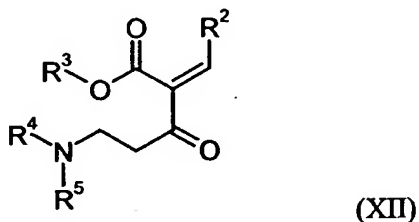
worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeu-  
tungen besitzen,

mit Immoniumsalzen der Formel



worin  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen besitzen,

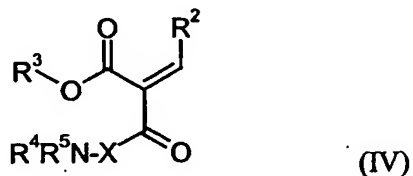
in Verbindungen der Formel



überführt und diese dann mit Amidinen (V) oder deren Salzen umsetzt.

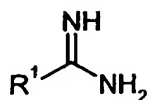
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, wonach man

[A] Verbindungen der Formel



worin  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^5$  und X die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen besitzen,

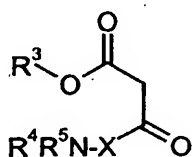
mit Amidinen der Formel



(V),

worin  $\text{R}^1$  die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,  
oder deren Salzen umgesetzt oder

[B] Verbindungen der Formel



(III),

worin  $\text{R}^3$  bis  $\text{R}^5$  und X die in Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen  
Bedeutungen besitzen,

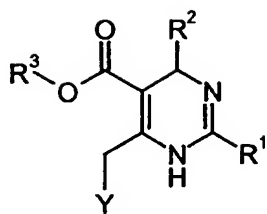
in einem einstufigen Verfahren mit Aldehyden der Formel



worin  $\text{R}^2$  die in Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,

und Amidinen (V) oder deren Salzen umgesetzt oder auch

[C] sofern X in Formel (I) für eine Methylengruppe steht, Verbindungen  
der Formel



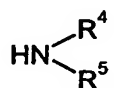
(VI),

worin

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen besitzen und

Y für ein Glied der Gruppe Chlorid, Bromid, Iodid, Mesylat, Tosylat steht,

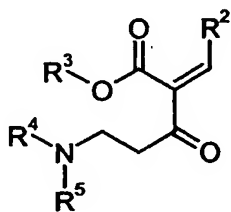
mit Verbindungen der Formel



(VII),

worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt oder auch

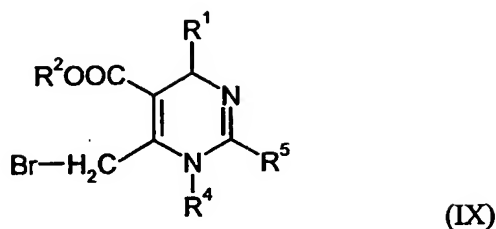
[D] sofern X in Formel (I) für eine Ethylengruppe steht, Verbindungen der Formel



(XII)

mit Amidinen (V) oder deren Salzen umgesetzt.

## 6. Verbindungen der Formel



5        worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 10        7. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Bekämpfung von Erkrankungen.
8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
- 15        9. Verwendung von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3 (ohne Berücksichtigung der Maßgaben (1) und (2)) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Viruserkrankungen.
- 20        10. Verwendung von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3 (ohne Berücksichtigung der Maßgaben (1) und (2)) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis-B-Infektionen.
11. Kombinationen
- 25        A) mindestens eines Dihydropyrimidins nach Ansprüchen 1 bis 3 (ohne Berücksichtigung der Maßgaben (1) und (2)),
- B) mindestens eines von A verschiedenen HBV-antiviralen Mittels und gegebenenfalls

C) mindestens eines Immunmodulators.

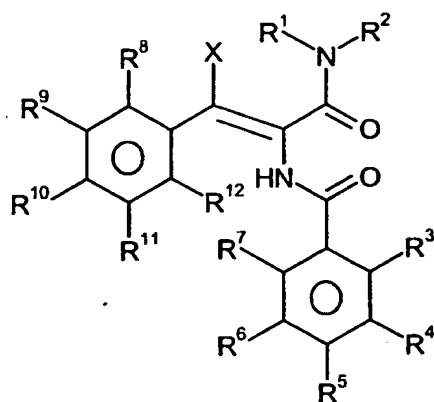
12. Kombinationen nach Anspruch 11, worin die Komponente B ein HBV-Polymerase-Inhibitor ist.

5

13. Kombinationen nach Anspruch 12, worin die Komponente B Lamivudin ist.

14. Kombinationen nach Anspruch 11, worin die Komponente B aus den Verbindungen der Formel

10



worin

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie stehen, einen Ring mit 5 bis 6 Ringatomen, die Kohlenstoff und/oder Sauerstoff umfassen, bilden,

15

$R^3$ - $R^{12}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl,

20

$R^{13}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_7$ -Acyl oder Aralkyl und

X Halogen oder gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl

bedeuten,

und deren Salzen ausgewählt ist.

5

15. Kombinationen nach Anspruch 14, worin

X Chlor, A 1-PiperidinyI und Y und Z jeweils Phenyl bedeuten.

10

16. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Komponenten A und B in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.

15

17. Kombinationen nach Ansprüchen 11 bis 15 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

18. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 11 bis 15 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

20

19. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 11 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Viruserkrankungen.

25

20. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 11 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis-B-Infektionen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 01/02443

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 A61K31/506 A61P31/12 C07D401/14 C07D405/14  
 C07D413/14 C07D417/04 C07D417/14 C07D491/08 C07D491/10  
 C07D498/04 C07D498/08 C07D498/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 54312 A (BAYER A.-G., GERMANY) 28 October 1999 (1999-10-28) cited in the application page 74 -page 78; claim 1 page 1, line 4 - line 6	1,7-10
X	page 56; example 18	6
X	WO 99 54326 A (NIEWOEHNER ULRICH ;GRAEF ERWIN (DE); BAYER AG (DE); DERES KARL (DE) 28 October 1999 (1999-10-28) cited in the application page 74 -page 78; claim 1 page 100; claims 14-16	1,7-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 \*E\* earlier document but published on or after the international filing date  
 \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2001

Date of mailing of the international search report

22/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/02443

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 01438 A (ASTRA AB ;PIERSON M EDWARD JR (US); DOWNS EILEEN S (US); MICHNE WI) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application Seite 10; die Verbindungen der Formel (VI) -----	6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9954312 A	28-10-1999	DE 19817265 A AU 3813499 A EP 1073642 A	21-10-1999 08-11-1999 07-02-2001
WO 9954326 A	28-10-1999	DE 19817264 A AU 3813399 A BG 104812 A BR 9909730 A CN 1305471 T EP 1080086 A NO 20005215 A TR 200003011 T	21-10-1999 08-11-1999 29-06-2001 19-12-2000 25-07-2001 07-03-2001 13-12-2000 22-01-2001
WO 9901438 A	14-01-1999	AU 8249998 A EP 0993450 A US 6218538 B ZA 9805323 A	25-01-1999 19-04-2000 17-04-2001 11-01-1999

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D401/04 A61K31/506 A61P31/12 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/04 C07D417/14 C07D491/08 C07D491/10 C07D498/04 C07D498/08 C07D498/10 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 54312 A (BAYER A.-G., GERMANY) 28. Oktober 1999 (1999-10-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 74 -Seite 78; Anspruch 1 Seite 1, Zeile 4 - Zeile 6	1,7-10
X	Seite 56; Beispiel 18 ---	6
X	WO 99 54326 A (NIEWOEHNER ULRICH ;GRAEF ERWIN (DE); BAYER AG (DE); DERES KARL (DE) 28. Oktober 1999 (1999-10-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 74 -Seite 78; Anspruch 1 Seite 100; Ansprüche 14-16 --- -/--	1,7-10
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
8. August 2001		22/08/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Fink, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 01438 A (ASTRA AB ;PIERSON M EDWARD JR (US); DOWNS EILEEN S (US); MICHNE WI) 14. Januar 1999 (1999-01-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 10; die Verbindungen der Formel (VI) -----	6

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02443

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9954312 A	28-10-1999	DE 19817265 A AU 3813499 A EP 1073642 A	21-10-1999 08-11-1999 07-02-2001
WO 9954326 A	28-10-1999	DE 19817264 A AU 3813399 A BG 104812 A BR 9909730 A CN 1305471 T EP 1080086 A NO 20005215 A TR 200003011 T	21-10-1999 08-11-1999 29-06-2001 19-12-2000 25-07-2001 07-03-2001 13-12-2000 22-01-2001
WO 9901438 A	14-01-1999	AU 8249998 A EP 0993450 A US 6218538 B ZA 9805323 A	25-01-1999 19-04-2000 17-04-2001 11-01-1999